FACULTE DE MEDECINE DE PARIS NECKER - ENFANTS MALADES

Année 1972 N°

T H E S E

POUR LE

D O C T O R A T E N M E D E C I N E

(Diplôme d'Etat)

par

RABAUD André, Félicien, Jean-Marie

Né le 3 Novembre 1943
à La Roche-sur-Yon Vendée

Présentée et Soutenue Publiquement le

LE CROMOGLYCATE DISODIQUE DANS LE TRAITEMENT DE L'ASTHME APRES DEUX ANS D'UTILISATION EN FRANCE

Président : M. André MEYER, Professeur

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS NECKER - ENFANTS MALADES

Année 1972 N°

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

RABAUD André, Félicien, Jean-Marie

Né le 3 Novembre 1943
à La Roche-sur-Yon Vendée

Présentée et Soutenue Publiquement le

LE CROMOGLYCATE DISODIQUE DANS LE TRAITEMENT DE L'ASTHME APRES DEUX ANS D'UTILISATION EN FRANCE

Président : M. André MEYER, Professeur

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A mes parents

en témoignage de mon affectueuse reconnaissance

A mon frère et à ma soeur

avec mes sentiments très fraternels

A tous les miens

et à mes amis.

A Monsieur le Professeur MEYER

Professeur à la faculté de Médecine de Paris

qui a inspiré le sujet de cette thèse et m'a fait le grand honneur d'en accepter la présidence.

Qu'il veuille bien trouver ici le témoignage de ma très profonde gratitude pour l'enseignement dont j'ai bénéficié dans son service.

A Madame le Docteur N. DONAT
Attachée d'allergologie du Service
de Pneumo-Phtisiologie du Professeur A. MEYER

auprès de qui j'ai trouvé lors de
l'accomplissement de ce travail
le plus attentif soutien et les
plus bienveillants conseils.
Qu'il me soit permis d'exprimer
ici toute ma gratitude à son égard.

A Monsieur le Docteur L. MAYRAND

dont la collaboration à ce travail
me fut des plus précieuses.
Qu'il soit assuré de mes sentiments
très amicaux.

A tous les membres de l'équipe médicale
du Service du Professeur A. MEYER

auprès de qui j'ai eu le privilège
d'accomplir deux semestres de
fonctions hospitalières,
en reconnaissance de l'enseignement
et des conseils qu'ils m'ont prodigués.

A mes maîtres dans les hôpitaux de Paris

Monsieur le Professeur H. PEQUIGNOT
Monsieur le Professeur M. ROUX
Monsieur le Professeur J.J. BERNIER
Monsieur le Professeur J. VIALATTE
Monsieur le Professeur SOULIE in memoriam
Monsieur le Professeur A. MEYER
Monsieur le Professeur A. NETTER
Monsieur le Professeur Agrégé MOREAU

A mes maîtres auprès desquels
j'ai accompli mon stage d'internat

Monsieur le Docteur E. KAROUBI
Monsieur le Docteur F.P. LEREST.

LE CROMOGLYCATE DISODIQUE DANS

LE TRAITEMENT DE L'ASTHME

APRES DEUX ANS D'UTILISATION EN FRANCE

INTRODUCTION

Le Cromoglycate de Sodium [+] (DSCG) a été introduit en France pour l'utilisation clinique chez l'homme en Septembre 1969.

De nombreuses études cliniques ont été réalisées à travers la France dans différents services hospitaliers spécialisés dans les maladies pulmonaires et allergiques.

Toutes ces expérimentations cliniques cherchaient à montrer l'efficacité du Cromoglycate, selon les patients en les classant en différentes catégories, et selon les résultats cliniques et les résultats fonctionnels.

Presque tous ces travaux donnaient les conclusions de quelques mois d'utilisation du produit.

Seul A. MEYER et ses collaborateurs ont poursuivi l'étude sur plus d'un an d'utilisation chez l'adulte sur un nombre important de malades.

Nous avons continué l'étude clinique de ces mêmes malades dans le service du Professeur A. MEYER pour voir leur devenir au-delà de deux ans de traitement.

L'utilisation d'un médicament au long cours amène à se poser un certain nombre de questions :

- Ne finit-il pas par perdre de son efficacité ?
- Le malade ne risque-t-il pas des complications dues à ce produit ?

Au bout de deux ans, on peut commencer à répondre. De même que l'on peut également mieux préciser la place de ce produit dans l'arsenal thérapeutique dont nous disposons dans le traitement de l'asthme.

+ Commercialisé en France sous le nom de LOMUDAL par les Laboratoires FISONS - UCB.

RAPPELS SUR LE CROMOGLYCATE

Historique

Le Cromoglycate disodique (F.P.L. 670) appartient à une série de corps de synthèse appelés bi-chromones. Ces corps furent isolés au cours des recherches systématiques sur les dérivés de la Khelline.

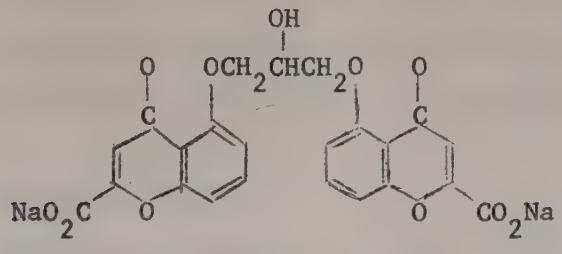
La Khelline est le principe actif de l'Ammi Visnaga et possède des propriétés antispasmodiques notamment sur le système bronchique. Il s'agit du sel disodique du 1,3-bis (2-carboxychromone-5-yloxy-)2-hydroxypropane. Il se présente comme une poudre hydratée blanche pratiquement inodore et tout d'abord sans saveur, mais laissant un arrière-goût légèrement amer.

La solubilité du composé dans l'eau est de 10 g/100 ml à 20° C et la solution obtenue est neutre.

Le poids moléculaire du cromoglycate disodique est de 512 et la formule brute est :

$$C_{23}\ H_{14}\ Na_2\ O_{11}$$

Sa structure moléculaire est :



Pharmacologie

Le métabolisme et la distribution du Cromoglycate disodique ont été étudiés par divers auteurs, chez un large éventail d'espèces animales et aussi chez l'homme.

Après administration intra-veineuse, le DSCG disparaît rapidement du plasma et on constate une distribution à tous les tissus, suivie d'une excrétion rapide sans modification chimique dans l'urine et dans la bile. Il n'y a pas d'accumulation tissulaire après injections répétées.

Après inhalation, on note une disparition rapide du composé des poumons, l'absorption étant en moyenne de 50 % en 20 minutes et de 98 % au bout de 24 heures.

L'expérience a été faite chez des volontaires humains qui inhalèrent le composé sous forme d'un aérosol sec. La concentration plasmatique est maximale au bout de 10 minutes. Après inhalation, 3 à 5 % de la dose administrée furent retrouvées dans l'urine en 6 heures. Dans la bile, la concentration est du même ordre, ce qui signifie qu'environ 10 % de la dose administrée ont été absorbés.

Toxicité

De nombreuses études de toxicité ont été réalisées en Angleterre. En France, l'expertise toxicologique a été faite par BOISSIER. Toutes ces études concordent :

Toxicité aiguë :

Dans la plupart des cas, la DL 50 était de l'ordre de 4.000 mg/kg. Dans tous les cas, elle était supérieure à 2.000 mg/kg. En extrapolant les résultats, on peut estimer que la DL 50 pour l'homme serait environ 1.500 fois la dose quotidienne.

Toxicité chronique :

Seules des atteintes des tubules rénaux ont été produites chez le rat avec de fortes doses (78 mg/jour et 198 mg/jour) en injections sous-cutanées et pendant 90 jours.

Les autres essais n'ont rien montré de particulier.

Pas de toxicité hématologique, ni d'effet sur les systèmes immunologiques.

Dans toutes les études toxicologiques, les doses de DSCG nécessaires pour provoquer des effets toxiques étaient égales à 500 fois ou plus la dose normalement utilisée en clinique.

Mode d'action

Le mode d'action du Cromoglycate disodique est un mode d'action tout à fait original. Il n'a rien à voir avec ceux des produits classiques utilisés dans le traitement de l'asthme. Son principe est d'empêcher la libération des médiateurs de l'anaphylaxie.

On peut préciser son mode d'action d'abord par les propriétés qu'il n'a pas.

En premier lieu, il n'a pas l'activité antispasmodique de la Khelline dont il est issu.

Ce n'est pas un broncho-dilatateur comme le montrent ALTOUNYAN et PEPYS en Angleterre. En France les travaux sur le mode d'action du DSCG sont également nombreux.

Il n'a aucune action sur le spasme bronchique, celui-ci étant installé.

Ce n'est pas un agent anti-inflammatoire ; même les corticoïdes n'empêchent pas la libération des médiateurs de l'anaphylaxie.

Madame BLOCH-MOROT dans son étude expérimentale in-vitro de l'action du DSCG a montré sur le plan pharmacologique que le DSCG, sur l'iléon de cobaye, n'a pas d'activité antihistamine, anti-sérotonine, anti-acétylcholine, anti-bradykinine.

Sur le poumon de singe, il n'est pas libérateur d'histamine. Enfin il n'inhibe pas l'histidine décarboxylase du rein de cobaye.

Sur le plan immunologique, elle a obtenu des résultats intéressants :

chez des cobayes sensibilisés passivement avec du sérum de lapin anti-IgG humain, la présence de DSCG, même à la concentration de 10^{-3}, n'empêche pas la réaction de Schultz-Dale provoquée par l'addition d'IgG sur l'iléon de cobaye. Mais en réalisant des Schultz-Dale avec des doses liminaires d'anticorps, elle observa une action nette du Cromoglycate de Sodium qui diminue la libération d'histamine.

Sur des poumons de singe sensibilisés passivement avec des sérums humains contenant des IgE (réagines), lors de l'addition de l'allergène, il y a une libération d'histamine à partir des mastocytes du poumon. Si du DSCG est mis au contact du poumon sensibilisé avant l'addition de l'allergène, la libération d'histamine est inhibée au moins partiellement, mais non d'une façon constante.

STANWORTH va plus loin puisqu'il pense que le DSCG agirait au stade des réactions enzymatiques déclenchées par l'attaque antigénique. En fait, ce rôle du DSCG dans le mécanisme enzymatique, s'il apparaît séduisant, n'est pas totalement démontré.

PEPYS et Coll. démontrèrent que le DSCG inhibe aussi la réaction dite "tardive" qui se développe 4 à 6 heures après l'exposition à un antigène approprié (Ex : Aspergillus). Cette réaction n'est pas tenue pour être d'origine réaginique. Elle est d'habitude associée à des anticorps précipités. En général, la réaction "tardive" est précédée d'une réaction immédiate du type I, et dans cette situation la prévention du type III par le DSCG peut être prise pour un résultat indirect de son effet bloquant sur le déclencheur de type I.

Cependant PEPYS démontra aussi que la réaction "tardive" était inhibée chez les malades aux moumons d'oiseleurs et dont le sérum montrait des précipitines d'oiseaux ; il ne détecta pas chez eux de déclencheurs de type I, ni d'anticorps réaginique dans leur sérum. Des études expérimentales chez le rat en utilisant des anticorps $7S_2$ et IgGa ont depuis indiqué que ces anticorps sont capables d'adhérer aux mastocytes et que le DSCG inhibe dans ce système la décharge des médiateurs. Il est donc possible que dans les réactions du type III, le DSCG protège le mastocyte des réactions mettant en cause les anticorps non-réaginiques mais sensibilisateurs des cellules.

Après ces études, on peut penser qu'après l'union de l'antigène avec l'anticorps cytophile (soit-il réaginique ou non), le DSCG agit directement ou indirectement de manière à stabiliser le mastocyte prévenant ainsi la décharge des médiateurs d'anaphylaxie au lieu de bloquer l'effet de ces médiateurs une fois relachés.

MARCELLE a eu l'idée, contestée par beaucoup, que le DSCG agirait comme agent alpha-bloquant, prévenant ainsi la broncho-constriction produite par la stimulation des adrénorécepteurs alpha dans le poumon de l'homme. Il n'y a pas actuellement d'explication satisfaisante mais il est intéressant de savoir que chez le rat, la dégranulation du mastocyte peut être produite par une stimulation des récepteurs alpha et qu'en plus les agents alpha-bloquants (Ex : la phentolamine) sont en mesure de protéger le mastocyte contre l'effet de dégranulation du complexe 48/80 (facteur sélecteur qui ne relache que l'histamine des mastocytes) et de la phospholipase A, celà d'une manière similaire à celle du DSCG.

En résumé, le DSCG pourrait être décrit comme un inhibiteur spécifique de la dégranulation des mastocytes plutôt qu'un inhibiteur spécifique des réagines tel qu'on l'avait signalé à l'origine. Le médicament protège la cellule contre certains facteurs déclencheurs immunologiques bloquant aussi la décharge locale des médiateurs de l'anaphylaxie.

QUELQUES ETUDES CLINIQUES

A L'ETRANGER ET EN FRANCE

Les premières études cliniques ont été faites par ALTOUNYAN en Angleterre.

Ces premières études furent faites avec un nombre réduit de patients : 10. Il nota une amélioration clinique chez ces 10 malades, par le Cromoglycate alors que le VEMS était amélioré de 20 % chez seulement 4 malades. Devant ces résultats satisfaisants, il poursuivit l'étude :

- 100 malades : 49 hommes et 51 femmes de 15 à 75 ans, parmi eux 94 allergiques.

  16 non cortico-dépendants → 15 améliorations

  78 cortico-dépendants → 69 améliorations

  soit 88,5 %

KENNEDY sur 62 asthmes allergiques nota 45 améliorations, soit 73 %. Il nota aussi une amélioration significative de la capacité vitale, et que les meilleurs résultats étaient obtenus chez ceux qui avaient le plus d'éosinophiles.

Chez l'enfant, l'étude clinique a été faite par MORRISON SMITH et DEVEY :

51 enfants : garçons (41) et filles (10) agés de 5 à 16 ans, tous asthmes chroniques anciens, dont 22 cortico-dépendants.

44 eurent une étude satisfaisante
25 améliorations, soit 57 %
7 améliorations avec Placebo, soit 16 %

ROBERTSON fit des mesures de la résistance des voies respiratoires et des volumes pulmonaires afin d'essayer d'établir la base physiologique de l'amélioration subjective en l'absence d'amélioration du VEMS.

Quant à l'asthme d'effort, il fut étudié par DAVIS. Le DSCG montra une in ibition marquée par la diminution du VEMS après l'effort. L'effet fut reproductible.

Nous venons de voir quelques unes des principales expérimentations les plus marquantes, réalisées en Angleterre sur le Cromoglycate disodique. Bien d'autres y ont été faites et dans des voies différentes.

En France, de nombreuses études ont été faites un peu plus tard car le produit n'y a été introduit qu'ultérieurement.

La première étude clinique a été réalisée par A. MEYER, N. DONAT et A.M. CLAUZEL sur une série de 100 malades adultes. Leurs travaux portèrent au début sur une période de deux mois.

36 patients non cortico-dépendants
42 patients cortico-dépendants en étude ouverte
22 patients étudiés en double aveugle.

Un peu plus d'un an après, ils ont repris l'étude clinique de ces mêmes patients Nous verrons plus loin ces résultats puisque ce sont les 78 patients tra tés en technique ouverte que nous avons étudiés pour juger l'efficacité du traitement au-delà de 2 ans.

A. MEYER, N. DONAT, G. TRINQUET et A.M. CLAUZEL ont également fait une étude fonctionnelle respiratoire. L'étude ventilatoire a porté essentiellement sur :

- le VEMS (Volume Expiratoire Maximum Seconde)
- le VMM (Volume Maxima Minute)
- la VMMI (Ventilation Maxima Minute Indirecte)

C'est la VMMI qui fut retenue pour juger de l'amélioration ventilatoire.

Ils observèrent parmi les cortico-dépendants 66,6 % de malades ayant eu une amélioration ventilatoire nette, l'amélioration étant en moyenne de 20 %. Parmi les non-cortico-dépendants, ils n'observèrent une amélioration que dans 42 % des cas, amélioration en moyenne de 12,8 %.

Dans leur étude en double aveugle avec le placebo, amélioration dans 22 % des cas et avec le Cromoglycate 62 %

Quant à la concordance de l'amélioration clinique et ventilatoire parmi les cortico-dépendants, elle fut observée dans 62,5 % des cas contre 36,7 % parmi les non cortico-dépendants.

Tous les patients ont eu le test à l'Atropine d'ALTOUNYAN. VEMS de base d'abord, ensuite VEMS après Atropine, puis après Atropine + Aleudrine. L'amélioration obtenue est calculée ainsi :

$$\frac{\text{Amélioration après Atropine}}{\text{Amélioration après Atropine + Aleudrine}} \times 100$$

Ce rapport a permis de classer les malades en se basant sur les travaux d'ALTOUNYAN

Rapport égal ou inférieur à 75 %

Rapport supérieur à 75 %

Il leur est apparu que les fréquences de l'amélioration ventilatoire étaient plus grandes dans les groupes où le rapport était bas (inférieur à 75 %), que les rapports bas étaient plus fréquents chez les malades cortico-dépendants, que l'amélioration clinique s'accompagnait très souvent d'une élévation du rapport du test à l'Atropine.

Pendant le même temps J. VIALATTE et M. DELAYEUN menaient les premières études chez l'enfant.

80 enfants en étude ouverte : 47 garçons et 33 filles de 3 à 18 ans.

66,3 % de résultats très bons et bons

78,8 % de résultats très bons, bons et moyens

17,5 % d'échecs et 3,7 % d'ininterprêtables.

Les bons résultats qu'ils ont observé concernent surtout les asthmes : satisfaisants dans 85 % des cas, bons ou très bons dans 72 %. Les résultats sont moins favorables dans les toux spasmodiques et les pollinoses.

Sur 36 malades cortico-dépendants, ils ont pu supprimer les corticoïdes 19 fois, 6 fois les réduire de façon importante et 6 fois les remplacer par une injection occasionnelle de synacthène ; 5 cas furent des échecs.

Quant aux modifications spirographiques, ils cotèrent

C.V. amélioré	: 19 fois sur 30
VEMS amélioré	: 19 fois sur 30
VEMS/CV amélioré	: 17 fois sur 30
VR/CT amélioré	: 13 fois sur 21

Parallèlement aux travaux de A. MEYER et Coll., J. CHARPIN, P. GAYRARD, J.P. ORLANDO et H. RAZZOUK faisaient l'étude fonctionnelle du Cromoglycate disodique.

Ils étudièrent les effets de l'inhalation de la poudre de DSCG essentiellement par des mesures de mécanique ventilatoire. Ils pratiquèrent des mesures de résistance dynamique des voies aériennes (Rva) par la méthode pléthysmographique corporelle.

Ils recherchèrent l'effet prophylactique du Cromoglycate à l'égard d'aérosols d'allergènes. Ils mesurèrent d'abord l'effet de l'inhalation du Cromoglycate chez des sujets normaux : pas de modification significative de la résistance des voies aériennes, malgré le petit effet d'irritation signalé par certains malades.

Ensuite ils mesurèrent l'effet de l'inhalation du DSCG seul chez les asthmatiques ; là non plus ils ne trouvèrent pas de modification significative. Donc pas d'action broncho-dilatatrice.

Ensuite ils mesurèrent l'effet préventif du DSCG lors de l'inhalation d'allergènes ; ils conclurent que l'inhalation de DSCG prévient remarquablement dans la plupart des cas le déclenchement d'une crise par inhalation d'allergène.

Par la suite ils firent une étude clinique et leurs résultats recoupent la plupart des résultats connus.

D'autres études plus récentes ont été réalisées à travers la France. A Toulouse, A. CAZAVET, N. FARDOU, J.L. ALBAREDE et A. DELAUDE ont étudié l'effet du cromoglycate dans le traitement de l'asthme aux pollens de graminés.

Le DSCG leur est apparu d'une efficacité remarquable sur le syndrome asthmatique dans plus de 3/4 des cas. Son action est rapide, complète, soutenue, spécifique mais uniquement suspensive, disparaissant à l'arrêt du traitement. Elle leur a permis chaque fois l'arrêt de la cortico-thérapie.

Efficacité complète mais peu fréquente (1/3 des cas) sur l'allergie pollinique nasale sous la forme prévue pour l'inhalation orale ; d'une bonne tolérance locale dans la majorité des cas.

A Nancy, P. SADOUL, M. DESMEULES, H. PIROLLET et C. SARAVIN étudièrent l'action du Cromoglycate de Sodium sur l'augmentation des résistances des voies aériennes provoquées par les allergènes chez les asthmatiques.

Ils firent cette étude en mesurant la résistance des voies aériennes par interruptions (interruptions itératives et de brève durée : 1/10 sec) du courant aérien à l'aide d'un dispositif électro-magnétique. Cette mesure est facilement supportée par le sujet et peut être répétée aussi souvent qu'il est nécessaire.

Ils trouvèrent que chez des sujets jeunes présentant des asthmes extrinsèques sans dyspnée entre les crises, avec des tests de provocation positifs, le Cromoglycate a une action protectrice chez la moitié d'entre eux. Pour éviter les variations d'un moment à l'autre, les mesures ont été comparées à celles observées 30 minutes avant l'épreuve et sans préparation. Ils estiment que la mesure de la résistance des voies aériennes, si elle est criticable, l'est moins que le VEMS qui dépend aussi de la force de rétraction élastique et de la puissance utilisée pour mobiliser le soufflet thoracique.

P. FREOUR à Bordeaux fit une étude fonctionnelle intéressante. Il étudia notamment les seuils liminaires d'allergènes provoquant des crises d'asthme chez un sujet sans Cromoglycate puis après la prise de cromoglycate, une dose double d'allergène était supportée sans inconvénient 8 fois sur 10.

Par ailleurs, il constata que la sensibilité à l'acétylcholine n'était pas modifiée par la prise de Cromoglycate.

C. VOISIN et Coll. à Lille étudièrent l'activité du Cromoglycate de sodium dans l'asthme mais aussi dans les bronchites spastiques du mineur de charbon. Chez celui-ci, les résultats enregistrés sont beaucoup moins intéressants.

P R O T O C O L E

L'Etude que nous avons entreprise a eu lieu dans le Service du Professeur A. MEYER. Elle porte sur les 78 premiers malades de cette consultation mis au traitement par le Cromoglycate Disodique : ce sont les patients des Protocoles I et II de l'expertise clinique du service.

Les mises au traitement se sont échelonnées d'Octobre 1969 à Avril 1970, ce qui donne des durées de traitement de 29 mois à 23 mois.

Tous ces malades ont été retenus car ils ont été explorés de la même manière, chose indispensable pour comparer les malades et les résultats entre eux.

Ils ont tous eu un interrogatoire complet, une enquête allergologique avec les tests cutanés, une épreuve fonctionnelle respiratoire avec épreuves pharmacodynamiques.

Les critères retenus pour caractériser les malades sont pour notre étude :

- l'âge . de 15 à 76 ans à part deux jeunes patients agés de 11 et 12 ans.

- le sexe .

- les antécédents .

- l'ancienneté de l'asthme . Nous avons retenu l'âge d'apparition de l'asthme plutôt que le nombre d'années depuis lequel le malade est atteint de son asthme.

- les autres manifestations allergiques associées, soit passées, soit accompagnant l'asthme.

- l'usage des corticoïdes . L'usage des corticoïdes de manière continue, c'est-à-dire la cortico-dépendance, nous a permis de classer les malades en deux séries : les cortico-dépendants utilisant soit les dérivés de la cortisone soit les substances du type ACTH.

- l'usage des sympathicomimétiques .

- les épreuves fonctionnelles respiratoires .

Tous les malades eurent :

. les mesures standard
- capacité vitale
- capacité totale
- volume résiduel
- ventilation maxima minute
- volume expiratoire maxima seconde

. étude de la diffusion de l'oxyde de carbone

. épreuves pharmacodynamiques
- étude de l'action de l'Atropine et de l'Aleudrine (selon ALTOUNYAN)
- VEMS basal
- VEMS 1 heure après Atropine
- VEMS 5 minutes après Isoprénaline

. étude de la sensibilité à l'acétylcholine

(quelques gros déficits respiratoires n'eurent pas l'épreuve à l'acétylcholine pour des raisons de sécurité)

- enquête allergologique .

Nous ferons la distinction entre les tests immédiats et les tests retardés. Tous les malades ont eu la même série de tests.

. tests immédiats :
- poussière de maison
- plume
- mélanges de moisissures de l'Institut Pasteur (I II III IV)
- pollens : graminés, armoise, plantain, faits séparément
- mite, acarien microscopique fréquemment trouvé dans les maisons d'habitation (en cuti-réaction)

. Tests retardés : candidine

tests microbiens par C.C.B. pour certains patients les germes ont été dissociés

Certains malades ont eu des tests particuliers : chien et chat si animaux chez eux ; bovins équidés si profession en rapport.

Allergies alimentaires et médicamenteuses. Certains patients présentent des allergies alimentaires ou médicamenteuses que nous avons notées.

- l'étude de l'Eosinophilie : elle a été faite dans le sang et dans l'expectoration.

- l'étude de l'efficacité du Cromoglycate disodique .
Pendant les deux premiers mois l'efficacité a été étudiée selon les données cliniques portées par le malade sur son "Journal de bord", en tenant compte du nombre et de l'intensité des crises dyspnéiques, de l'oppression, de la toux et de l'expectoration.
Par la suite les malades sont revus périodiquement tous les mois au début, puis tous les deux mois ensuite.

- l'étude de la tolérance .
Nous avons noté toutes les réactions, de quelque nature que ce soit, apparues chez les malades du fait de l'utilisation du produit.

- désensibilisation associée : certains patients ont subi une désensibilisation associée au traitement par le Cromoglycate.

- problème des rhinites associées à l'asthme .
Outre leur asthme, certains malades présentent une rhinite. Cette rhinite fait partie des manifestations allergiques qui peuvent accompagner l'asthme. Nous avons voulu voir si le Cromoglycate disodique a modifié dans un sens ou dans un autre la rhinite.

- déshumidification associée : certains Psilombs ont subi
déshumidification associée au traitement par le Cromoglyc

- Problème des [illegible]

- <u>essai de réduction de posologie</u> .

De par le mode d'action du Cromoglycate disodique que nous avons vu, rien ne laisse prévoir si l'on peut arrêter le traitement sans risque de rechute. Comme tout médicament qui doit être utilisé pendant de très longues périodes, il faut rechercher la posologie minima efficace.

Chez presque tous nos patients, il a été tenté de réduire la posologie et nous avons noté le succès ou l'échec de ces tentatives.

TABLEAUX DES OBSERVATIONS RESUMEES ET DISCUSSION

I Malades non cortico-dépendants

N°	NOM	SEXE	AGE	AGE APPARITION DE L'ASTHME	ANTECEDENTS	EPREUVES FONCT. RESPIRATOIRES	TESTS IMMEDIATS	TESTS RETARDÉS	DSCG depuis nbre de mois	EFFET A 2 MOIS	EFFET A 12 MOIS	EFFET A 24 MOIS	TOLERANCE	RHINITE	EFFET SUR RHINITE	DESENSIBILISATION ASSOCIEE	ESSAI REDUCTION POSOLOGIE	SUIVI REDUC. POSOLOGIE
1	GRA	F	33	6		obs	+		29	+	+	+		+	0	+	+	+
2	TIL	M	55	50	+	obs	+	+	29	+	+	+					+	+
3	COU	F	62	54	+	obs	+	+	28	+	+	+		+	0	+	+	+
4	DEM	F	62	54	+	obs	+	+	27	+	+	+				+	+	+
5	ESP	M	34	23		obs	+		26	+	+	+					+	+
6	MOG	M	27	11		obs	+	+	26	+	+			+			+	+
7	MOR	F	46	39	+	obs	+	+	26	+	+	+					+	+
8	PRO	F	38	ap cfen		obs + R	+		26	+	+	+					+	+
9	TOR	F	12	3	+	obs	+		26	+	+	+					+	+
10	BAK	F	44	42	+	obs		+	24	+	+	+	±			+	+	+
11	KLE	F	35	25		obs	+	+	24	+	+	+		+	0		+	+
12	PAY	M	31	28		obs	+		24	+	+	+		+	0		+	+
13	SAI	F	44	35	+	obs	+	+	24	+	+	+					+	+
14	GAI	M	38	5		+ R obs	+		23	+	+	+					+	+
15	MAR	F	58	50		obs	+		23	+	+	+		+	0		+	±
16	SAL	M	35	34		obsAC⁻	+		23	+	+	+		+	0		+	+
17	SCO	F	57	50	+	obs	+		23	+	+	+		+		+	+	+
18	BES	F	53	33		obs+R	+		22	+	+	+					+	+
19	RES	F	16	4	+	obs	+		12	+	+		±				+	+
20	COU	M	18	12		obs	+		12	+	+					+	+	+
21	CES	F	41	37		obs	+	+	15	+	±							
22	PAI	F	18	1		obs	+		10	+	±						0	
23	ENS	F	17	5		obs≃0	+		23	+	+	+		+	0		+	+
24	GAM	F	50	32	+	obs	+		4	+				+	0		+	+
25	GUE	F	40	31		+obs≃0	+		2	+				+	0			
26	LAT	F	46	15		obs≃0	+	+	3	+								
27	BEJ	M	37	29		obs+R	+	+	7	±				+	0			
28	LAI	M	20	18		obs	+		2	±			-					
29	BEN	M	33	16		nleAC⁻	±	±	1	0								
30	BRE	F	26	24		+obs≃0		+	2	0								
31	CUL	F	37	26		+ R AC⁻	+		2	0				+	0			
32	DES	F	40	30		obs	+		2	0								
33	FIL	F	25		+	nle	0	0	2	0				+				
34	PEI	M	64	50		obs	+		3	0			-					
35	POU	F	42	22		obs	0	0	2	0								
36	TAU	M	28	15		obsAC⁻	+		2	0				+	0			

obs = déficit obstructif
R = déficit restrictif
AC⁻ = acétylcholine négative
obs 0 = déficit obstructif pratiquement nul

N°	Age	Sex	Antécédents	E.F.R.	TESTS		Eosino sang	Eosino expec	Σ+
1	33	F		def obs +++	Pm	alim lait pomme	13%		
2	55	M	urticaire gastrite	synd obs	Pm F M_2	CCB cand	3%		
3	62	F	rhinite	synd obs	Pm Poll:G	cand	6%	+	
4	62	F	polypose nasale	déf obs +	F Poll:Pl	CCB	16%		
5	34	M		obs	Pm F M_1 M_2 M_3		3%		
6	27	M		déf obs +	Pm F	cand	5%		
7	46	F	rhinite ♀pulm RCH rein polykist mast fibreuse	déf obs aggravé par Atr peu amélioré p. Aleud	Pm F	cand CCB méd	7%	rares	
8	38	F		déf mixte+++ VR↑ DCO↘	Pm Poll:G		0	50%	
9	12	F	eczéma nourrisson	déf obs ++	Pm		8%		
10	44	F	rhinite	synd obs		cand CCB	3%		
11	35	F		déf obs +	Pm	monilia	3%	30%	
12	31	M		déf obs +	Pm F				
13	44	F	rhinite	déf mixte	M_1 M_2 M_3 M_4	cand	2%	3%	
14	38	M		synd obs	Poll:G Ar, Pm F	aliment	10%		+
15	58	F	rhinite	déf obs ++	Pm F chat		6%		
16	35	M	rhinite migraine	déf obs AC⁻	F M_1 M_2 M_3 M_4	aspirine	7%		
17	37	F	♀pulm à 17 ans	déf obs +	Poll:Ar, $M_{1,2,3,4}$		6%		
18	53	F		synd mixte DCO↘	F		4%		
19	16	F	eczéma nourrisson	déf obs ++	Pm F		4%	rares	
20	18	M		synd obs	Pm chien chat		7%		
21	41	F		déf obs +	Pm Poll:G Ar	strepto pneumo			
22	18	F		déf obs +++ DCO↘	Pm F M_1 M_3 chat chien		7%		
23	17	F		déf obs +	Pm $M_{1,2,3,4}$		7%		
24	50	F	♀pulm à 34 ans	synd obs	Pm $M_{1,2,3,4}$				
25	40	F	rhinite	déf obs +	Pm Poll:Pl chat				
26	46	F		synd obs	Pm	cand	5%		
27	37	M		synd mixte (surtout obs)	Pm	CCB cand	7%		+
28	20	M		synd obs aggravé par atropine et aleudrine	Pm F		6%		
29	33	M	trachéite	nle AC⁻	M_1	cand			
30	26	F	urticaire par crevettes	déf obs ±		pneumoc			
31	37	F	gibbosite	déf obs +++ AC⁻	Pm Poll:G Pl		8%		
32	40	F		déf obs ++	Pm				
33	25	F	rhinite	normale	0	0	6%	30%	
34	64	M		déf obs ++	Pm		12%		+
35	42	F		déf obs +++	0	0	3%		
36	28	M		déf obs ± amélioré par atrop et aleud AC⁻	Pm		0,5%		

Pm = poussière de maison
P = plume
M_1 M_2 M_3 M_4 = groupes de moisissures de l'institut Pasteur

Poll G = Graminé
Pl = Plantain
Ar = Armoise

Cand = Candidine

I Malades non cortico-dépendants.

Nous avons 36 patients non cortico-dépendants. Tous ces patients ont reçu 4 Gélules par jour de Cromoglycate Disodique au moins les deux premiers mois. C'est sur cette période de deux mois qu'avait porté l'expertise clinique faite dans le service du Professeur MEYER.

Résultats à 2 mois

L'efficacité a été mesurée comme suit :

Amélioration	=	26 malades, soit 72,2 %
Cas douteux	=	2 malades, soit 5,5 %
Echec	=	8 malades, soit 22,3 %

Si l'on compare l'efficacité à l'allergie du malade :
Parmi les 26 améliorations, tous sont allergiques certains ;
de même les 2 cas douteux.
Quant aux 8 échecs (22,3 %) :

2 seulement sont des allergiques certains

4 ne sont pas allergiques car ne réunissent pas tous les critères de l'allergie

2 sont des allergiques douteux car l'ensemble des investigations est difficilement interprêtable.

	Nombre de malades	Bons résultats	Cas douteux	Echecs
Allergiques certains	30	26 / 86,6%	2	2
Non Allergiques	4	0	0	4
Allergie impossible à tester	2	0	0	2
TOTAL	36	26	2	6
Pourcentage		72,2%	5,5%	22,3%

Résultats à 2 mois

2 cas douteux sur les 36 malades = 5,5 %

L'un a montré une amélioration le premier mois mais au cours du deuxième mois l'amélioration s'est estompée. Au cours du troisième mois, la rechute était confirmée. Un test au Cromoglycate a été fait : le VEMS était amélioré par le Placebo et aggravé par le Cromoglycate.

L'autre a montré une petite amélioration mais insuffisante pour parler de succès. Bien qu'allergique, il existait aussi un déficit restrictif et une rhinite importante gênant le patient. Le traitement a été continué quand même mais arrêté vers le 7ème mois et le patient a été perdu de vue.

Devenir des 26 améliorations

Sur ces 26 améliorations à 2 mois,

- 3 patients sont perdus de vue entre 2 et 4 mois
- 1 patient perdu de vue au bout de 12 mois (parti au Service militaire). Pendant ces 12 mois, il a bénéficié d'une réduction de posologie mais a subi une désensibilisation associée (chien chat)
- l'arrêt de traitement au bout de 12 mois à cause d'une grossesse.
- 1 arrêt de traitement au bout de 23 mois aussi pour grossesse.
- 2 rechutes, soit 7,6 % :

Patient n° 22 : Rechute au bout de 10 mois, perte d'efficacité mais le traitement n'a pas été bien suivi. D'autre part, refus d'éviction des allergènes (chien chat) ainsi que de gros problèmes psychologiques. Non revue par la suite.

Patient n° 21 : Rechute au bout de 15 mois après une grippe et diverses surinfections pulmonaires. En même temps problèmes psychologiques ayant nécessité un traitement en psychiâtrie.

- 18 patients ont continué le traitement et le continuent encore.

Les durées de traitement s'échelonnent de 29 à 22 mois, soit une moyenne de 25,1 mois.

Chez ces patients, l'efficacité est maintenue, c'est-à dire non réapparition des crises dyspnéiques et absence d'oppression respiratoire. Cette efficacité est-elle due au Cromoglycate disodique seul ou bien associé à d'autres thérapeutiques ?

Devenir des 26 Bons Résultats obtenus à deux mois

Total des Bons Résultats	Arrêts de Traitement	Non Revus	Rechutes	Traitements Poursuivis 2 ans
26	3	3	2	18
Grossesses	2			
Service Militaire	1			
Problèmes Psychiâtriques			2	
Pourcentages			7,6%	69,2%
Pourcentages par rapport aux 36 malades du départ				50 %

Traitements sur 2 ans	18
D S C G seul	12
D S C G + Rééducation respiratoire	1
D S C G + Désensibilisation	5
D S C G + Corticoïdes	0

Association thérapeutiques avec le DSCG chez les 18 Bons Résultats à 2 ans.
(Malades non cortico-dépendants)

Sur les 18 patients :

12 n'ont aucun autre traitement associé, ni corticoïdes, ni théophylline, ni eupnéique, ni anti-histaminique, ni désensibilisation.

1.(Patient n° 8) association à mucolytique au début et par la suite association d'une rééducation respiratoire car il existe en même temps un déficit restrictif

5 patients subissent en même temps une désensibilisation. Ce sont les patients n° 1, 3, 4, 10 et 17.

Nous allons voir d'une manière plus précise pourquoi la désensibilisation a été entreprise et l'effet de celle-ci.

N° 1 Désensibilisation entreprise au bout d'un an de traitement car existence d'une rhinite gênante pour la malade. Cette désensibilisation a renforcé l'efficacité et a permis une réduction de la posologie.

N° 3 Désensibilisation débutée environ au bout de 10 mois de traitement car rhinite obstructive importante. Elle a permis l'amélioration de la rhinite mais n'a pas empêché un début de rechute lors d'un arrêt involontaire du Cromoglycate.

N° 4 Désensibilisation microbienne entreprise au bout d'un an car rhinite mais aussi bronchite. Elle a permis l'amélioration de la rhinite et une légère réduction de la posologie.

N° 10 Désensibilisation reprise car elle avait été commencée avant la mise sous Cromoglycate. On ne peut tirer aucune conclusion sur un éventuel renforcement de l'efficacité du DSCG.

N° 17 Désensibilisation aux Pollens car rhinite, entreprise peu avant la saison des allergènes. Aucune notion de renforcement de l'efficacité du Cromoglycate.

Au total pour ces 5 patients ayant subi une désensibilisation associée au traitement par le Cromoglycate Disodique,

4 avaient une rhinite pour laquelle la désensibilisation a eu un effet favorable,

sur les 5 patients, pour 3 on ne peut parler de renforcement de l'efficacité du Cromoglycate.

Réduction de posologie et tentatives de suspension de traitement chez les patients non cortico-dépendants.

Le traitement par le Cromoglycate Disodique étant un traitement au long cours, et bien qu'aucune toxicité n'ait pu être mise en évidence, nous avons voulu voir s'il était possible de réduire les doses de Cromoglycate, voire meme de suspendre le traitement.

D'autre part lors de rechute, soit par réduction de posologie, soit par arrêt du traitement, le Cromoglycate disodique conserve-t-il son efficacité lors des reprises de traitement?

Chez tous les patients celà a été tenté. Nous ne retiendrons pour cette étude que les patients suivis jusqu'au bout, soit les 18 suivis pendant 2 ans. Pour chaque patient, un graphique montre les tentatives et le résultat obtenu.

Réduction de posologie :

Pour les 18 patients, il a été tenté de réduire la posologie à 3 gélules par jour et même moins.

17 ont supporté sans gêne cette réduction. Cette diminution a été essayée systématiquement.

Les réductions à 2 gélules n'ont pas été faites systématiquement mais tentées par tatonnement et encore en été, période favorable. Seulement 5 patients ont pu supporter la dose de 2 gélules par jour pendant une période de plus de 6 mois continus. 2 patients n'ont pas supporté 2 gélules et il fallut remonter à 3 par jour. 2 autres patients enfin ont pu se contenter de 2 gélules par jour uniquement pendant les mois d'été.

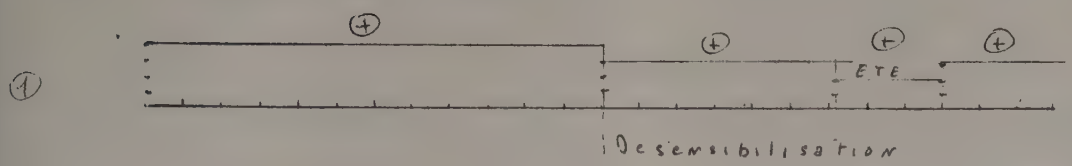
Tentatives d'arrêt :

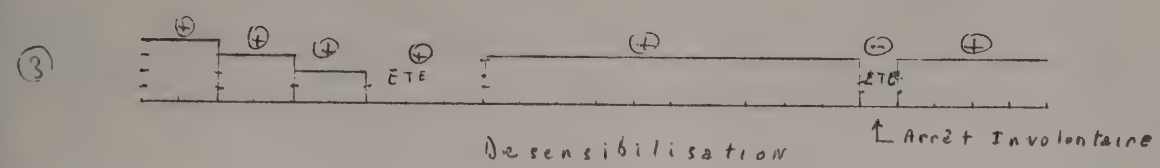
Elles n'ont été faites qu'en période estivale.

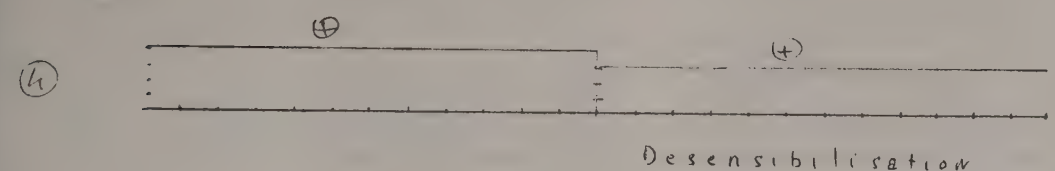
le 1er Eté : 6 tentatives

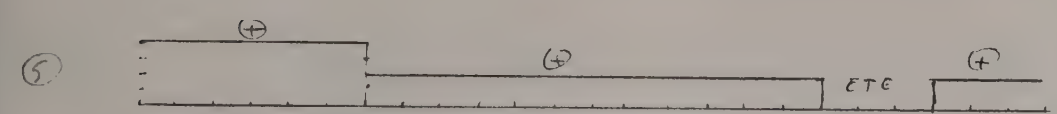
- 1 échec immédiat
- 1 rechute au 2ème mois
- 4 ont été possibles :
  - 3 ont repris le traitement avant l'automne par précaution
  - 1 a arrêté pendant un peu plus d'un an, rechute à la fin du 2ème été.

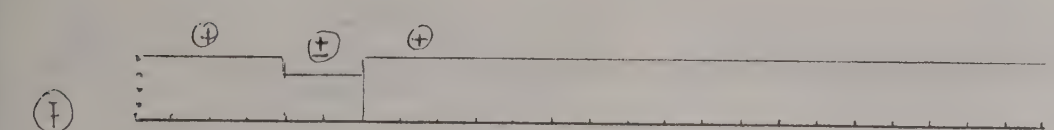
TABLEAU DES REDUCTIONS DE POSOLOGIE ET TENTATIVES DE SUSPENSION DU TRAITEMENT



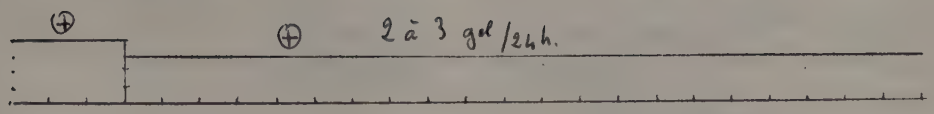






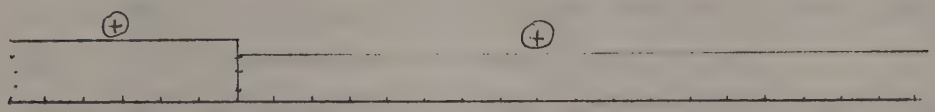


(9)

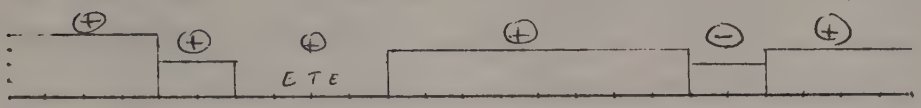


(10)

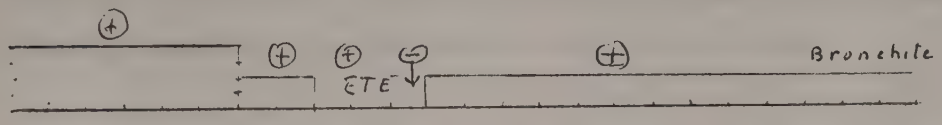
(11)



(12)

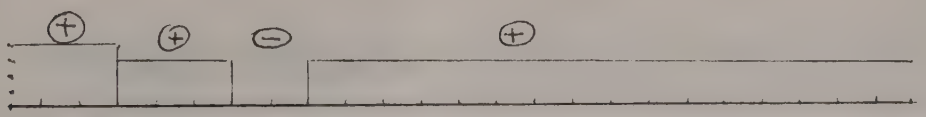


(13)

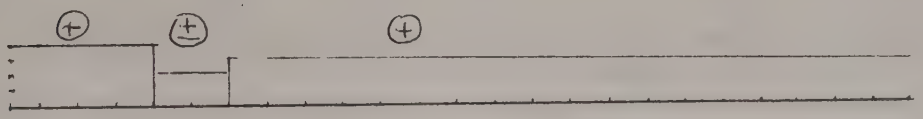


(14)

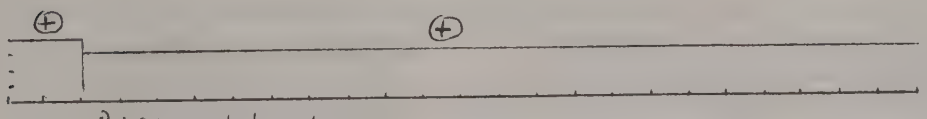
(15)



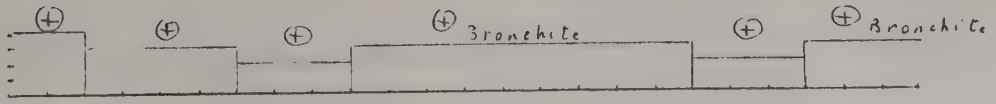
(16)



(17)



(18)



2ème Eté : 3 tentatives - 2 favorables :

1 patient : il s'agit de son 2ème arrêt

1 patient : 1er arrêt

- 1 défavorable :

rechute rapide mais il s'agissait d'un arrêt involontaire; d'autre part cette patiente avait pu s'arrêter l'été précédent.

Au total, 17 patients sur 18 ont pu réduire la posologie à 3 gélules par jour, d'une manière prolongée (soit 94,4 %)
Quant à la réduction à 2 gélules par jour, elle semble possible mais elle ne peut être faite que par tâtonnement et ne peut être systématique, de préférence à la belle saison.

Enfin l'arrêt du traitement est plus risqué et on ne peut prévoir son succès. Elle semble possible dans certains cas en Eté.
Un seul patient a pu bénéficier d'un arrêt prolongé.

Chaque fois que le traitement a été repris, après chaque arrêt, il s'est montré aussi efficace qu'avant et pour aucun, il n'a fallu remonter à 4 gélules par jour.

Tentative de réduction à 3 gélules par jour	Succès	Echec
18	17	1
	94,4%	5,6%

Tentative de réduction à 2 gélules par jour	Succès + de 6 mois	Succès été seulement
	5	2
	27,7 %	

Réduction de posologie sur les Bons Résultats à 2 ans
(malades non cortico-dépendants)

	Nombre de Tentatives	Succès	Echec
Tentatives 1er été(3 mois)	6	4 66%	2
Tentatives 2e été (3 mois)	3	2 66%	1

Tentatives de suspension de traitement.

-- En été seulement, caractère non systématique de ces tentatives --

(Malades non cortico-dépendants)

II Malades cortico-dépendants

N°	NOM	SEXE	AGE	AGE APPARITION ASTHME	NBRE ANNEES CORTICO-DEPEND.	ANTECEDENTS	E. F. R.	TESTS IMMEDIATS		TESTS RETARDES	DOSE MOYENNE DE MOIS	EFFET A 1 MOIS	EFFET A 12 MOIS	EFFET A 24 MOIS	REDUCTION CORTIC.	ARRET CORTIC.	TOLERANCE	RHINITE	EFFET S/ RHINITE	DESENSIBILISATION ASPIRINE	ESSAI REDUC CORTIC.	SUCCES REDUC CORTIC.
37	DRA	F	41	11			obs+R	+		28		+	+	+		++		+	0		+	-
38	DOU	M	36	29	1		obs	+		28		+	+	+		+		+	0		+	+
39	MAR	F	28	6				0		27		+	+	+		+		0			+	+
40	JUY	F	32	19	12		obs	+		27		+	+	+		+		0			+	+
41	BEN	M	40	31	1			en65		26		+	+	+	+	+		0			+	±
42	CHE	F	52	39	1	+	obs	+		26		+	+	+	≠	+		+	0		+	+
43	DUC	M	27	26	1		obs	0	0	26		+	+	+		++	±	+	0	+	+	+
44	ISM	F	63	48	4		obs	+		26		+	±	+		±					+	-
45	LAM	F	41	17	2	+	obs	+		26		+	+	+		+	-	±			+	-
46	PAI	M	35	25	4	+	obs	+		26		+	+	+		+		+	0	+	+	+
47	VAU	M	61	54	1		obs	+	+	26		+	+	+		+		+	0	+	0	
48	JUR	M	11	4	5		obs	0	0	25		+	+	+		+	0				+	+
49	THO	M	43	31	2		obs	+	+	24		+	+	+	+			0			0	
50	PAL	F	50	39	5	+	obs	en64	+	24		+	±	+	+						0	
51	ZLI	M	28	18	1		obs	+		23		+	+	±		+		0			+	±
52	MIC	M	61	8	1	+	obs	+		23		+	+	+		+					±	
53	TOU	F	76	66	1		obs	+		15		+	±			++	±	+	0		≠	+
54	DOU	M	63	21	1		obs	+		10		+	0			+						
55	LAI	F	47	21	1		obs	+		9		+	+		+	+						
56	BRU	F	55	32	2		obs	+		6		+	0		+	+						
57	LIE	M	59	58	1		obs	+	+	4		+				+						
58	MUE	F	31	12	10		obs	+		4		+	-			+						
59	WAJ	F	61	37	2	+	obs	+	+	4		+	-		+							
60	BOU	M	30	27	2		obs	+	+	2		+	-		+							
61	BRA	F	48	18	9	+	obs	0	0	2		+	-		0	0						
62	CAM	M	74	12	8					6		±										
63	LEP	M	69	32	2		obs	+	+	3		±										
64	SAI	F	45	40	1	+	obs	+		2		±					-					
65	ALA	M	51	47	1	+	obs	+	+	2		0										
66	AHR	F	74	69		+	obs		Pm	2		0										
67	DER	F	51	43	1		obs	+	+	2		0					-					
68	FOR	F	59	33	4		obs+R	0		2		0										
69	GHA	M	33	14	4		obs	+		2		0					-					
70	GUI	F	42	6	3		obs	±	0	3		0					±					
71	HEU	M	66	37	1		obs+R	0	0	2		0										
72	JUL	M	48	43	2		obs		+	2		0										
73	LES	M	41	36	1		obs	+		1		0					-					
74	MAT	F	60	33	10		obs	0	0	1		0					-					
75	PAR	F	56	12	14		obs	+		2		0					-					
76	POJ	M	60	55	5		obs+R	±	+	3		0					±					
77	RAM	F	42	5	3		obs	+		1		0										
78	VAR	F	22	1	1		obs	0	0	1		0					-					

N°	S	Age	Antécédents	E.F.R.	Tests		Eosino sang	Eosino expect	Corti nb années	+
37	F	41	urticaire	synd mixte	Pm F		19%	Nbx		
38	M	36		synd obs	Poll:G Ar, M_1,M_2,M_3,M_4		7%		1	
39	F	28		déf obs +	ininterprêtable					
40	F	32		déf obs ++	Pm M_1 Poll:G cheval Médic.		0	6%	12	+
41	M	40		synd obs	Pm en 65				1	
42	F	52	eczéma enfance	déf obs +	Pm F Poll:G		2%		1	
43	M	27		déf obs ++	0 (travaille ds poussières mica, cuivre, graphite)				1	
44	F	63		déf obs + VR↗	Pm F		4 à 10%		4	
45	F	41	migraine	déf obs ++	Pm F Poll:G chat		6%		2	
46	M	35		déf obs +++	Poll:G M_1 M_2 M_3 M_4				4	
47	M	61		synd obs	Pm Poll:Ar	aspirine CCB			1	
48	M	11		déf obs +++	ininterprêtable				5	
49	M	43	néphrite après angine	synd obs	Pm chien chat lapin	CCB	1%		2	++
50	F	50	sinusite migraine urticaire	déf obs+++ VR↗	Pm en 64	monilia CCB			5	+
51	M	28		synd obs	Pm F		6%		1	
52	M	61		déf obs +++	F		5%		1	
53	F	76		synd obs	Pm		5%		1	
54	M	63		déf obs + DCO↘	F M_1 M_2 M_3 M_4		11%		1	
55	F	47		déf obs +++ VR↗	Pm M		22%	rares	1	
56	F	55		synd obs	Pm F		6%	25%	2	
57	M	59		déf obs +++	F M	strepto	9%		1	+
58	F	31		déf obs +	Pm M		2%		10	
59	F	61	urticaire	synd obs	Pm M_1 M_2 M_3	cand			2	+
60	M	30		synd obs	M_1 M_2 M_3	CCB	5%		2	
61	F	48	polypose nasale	déf obs +++			8%		9	
62	M	74		impossible(psychopathie)	ininterprêtable		4%		8	
63	M	69		synd obs	Pm Poll G	strepto			2	
64	F	45	allergie ricin à	déf obs +	Pm		15%	++	1	
6	M	51	Marseille	synd obs	Pm F M	cand strep	20%	35%	1	+
66	F	74		déf obs ++		aspirine	1%			
67	F	51			Mite Pm(test retardé)	aspirine			1	
68	F	59		déf mixte +++	0	0	3%	4	4	
69	M	33		déf obs +++	Pm M_2		11%		4	
70	F	42	instabilité bronchique	VR tjs élevé	0	0	1%		3	+
71	M	66		déf mixte DCO↘	ininterprêtable		4%	15%	1	
72	M	48		déf obs+++ VR↗		cand		++	2	
73	M	41		déf obs +	Pm F M_1 M_2 M_3		8%		1	
74	F	60		déf obs+++ DCO	Impossible		3%		10	++
75	F	56		déf obs +++	Pm aspirine vinaigre cerise				14	+
76	M	60		déf mixte VR↗	en 67 Pm M	CCB			5	
77	F	42		déf obs ++	F chien	pénicilline			3	+
78	F	22		déf obs ++	ininterprêtable				1	

Pm = Poussière de maison
F = Plume
$M_{1\ 2\ 3\ 4}$ = Groupe de moisissures Institut Pasteur

Poll G = graminé Ar = armoise
cand = candidine

II Malades cortico-dépendants.

Nous avons 42 patients cortico-dépendants (N° 37 à 78). Comme pour les non cortico-dépendants, tous ces patients ont inhalé 4 gélules par jour de Cromoglycate disodique durant au moins les deux premiers mois. C'est sur cette période qu'avait porté l'expertise clinique faite dans le service.

Les résultats étaient alors :

Amélioration :	25 patients,	soit 59,5 %
Cas douteux :	3	soit 7,1 %
Echecs	14	soit 33,4 %

Si on calcule l'efficacité par rapport à l'allergie des patients, parmi ces 25 améliorations :

21 sont allergiques certains, soit 65,6 %
2 ne sont pas des allergiques
2 ont une allergie impossible à tester à cause des corticoïdes

Les 3 cas douteux sont tous des allergiques.
Quant aux 14 échecs :

8 sont allergiques certains
1 n'est pas allergique
5 ont une allergie impossible à tester.

Cas douteux : 3

Patient n° 62 : Malade psychopathe n'en faisant qu'à sa fantaisie. Il a continué le traitement pendant 6 mois avec une discrète amélioration. A la suite d'une vaccination par le CCB qu'il s'est fait faire, état de mal asthmatique et décès.

Patient n° 63 : Petite amélioration au début mais bronchite avec hypersecrétion entraînant une perte d'efficacité. Par la suite un autre essai a été fait mais sans résultat.

	Nombre de malades	Bons Résultats	Cas douteux	Echecs
Allergiques certains	32	21	3	8
Non Allergiques	3	2	0	1
Allergie impossible à tester	7	2	0	5
TOTAL	42	25	3	14
Pourcentages		59,5%	7,1%	33,4%

Résultats à 2 mois (malades cortico-dépendants)

Patient n° 64 : Amélioration le premier mois mais perte d'efficacité au deuxième mois et en plus, le Cromoglycate s'est avéré mal toléré par l'aggravation d'un eczéma pré-existant. Nous reverrons ce patient pour l'étude de la tolérance.

Devenir des 25 améliorations

1 patient est perdu de vue au bout de 4 mois.

4 patients voient l'efficacité du Cromoglycate s'atténuer et rechutent entre 2 et 4 mois :

1 : échec de tout traitement

1 : répond uniquement aux corticoïdes

1 : rechute et en même temps gros problèmes familiaux et psychiâtriques

1 : rechute mais nouvel essai 6 mois après, toujours avec 4 gélules par jour mais avec 5 mg de Cortancyl.

1 rechute due à des bronchites répétées avec hypersecrétion qui ont entraîné la perte d'efficacité. Perdue de vue par la suite.

1 rechute au bout de 10 mois alors que les corticoïdes avaient pu être arrêtés. Rechute ayant eu lieu en automne. Non revu par la suite.

1 rechute au bout de 15 mois par bronchite avec hypersecrétion.

1 arrêt au bout de 9 mois pour tuberculose pulmonaire ; envoyée en Sanatorium.

Au total 9 arrêts de traitement, dont 7 rechutes, soit 28 % ; et sur ces 7 rechutes, 4 sont précoces, entre 2 et 4 mois, dont 1 a pu reprendre avec succès le traitement par la suite.

Il reste donc 16 malades sur 25(soit 64%) ayant poursuivi le traitement sur des périodes allant de 28 à 23 mois, soit une moyenne de 25,6 mois de traitement.

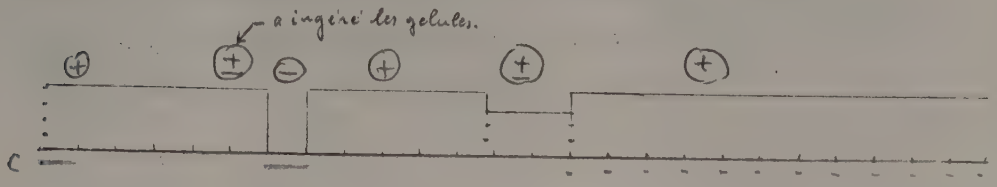
Total des Bons Résultats	Arrêt de Traitement	Non Revu	Rechutes	Traitement poursuivi 2 ans
25	1	1	7	16
Tuberculose Pulmonaire	1			
Problèmes Psychiatriques			1	
Bronchite avec Hypersecrétion			2	
Pertes d'efficacité			4	
2 ans de traitement				16
Pourcentages			28%	64%
Pourcentage par rapport aux 42 malades du début				38,1%

Devenir des 25 Bons Résultats initiaux au bout de 2 ans

(malades cortico-dépendants)

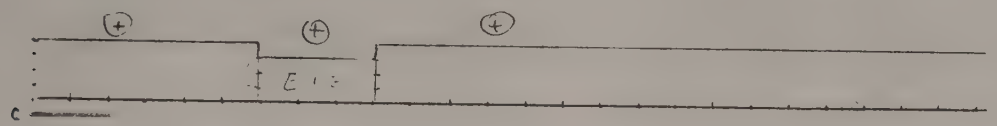
TABLEAU DES REDUCTIONS DE POSOLOGIE ET TENTATIVES DE SUSPENSION DU TRAITEMENT CHEZ LES CORTICO-DEPENDANTS.

(37)

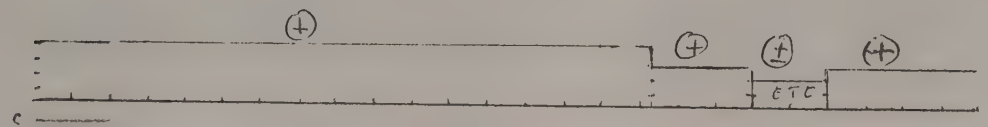


(38)

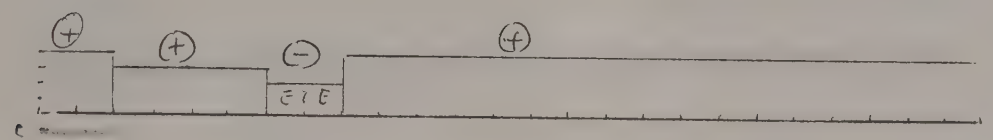
(39)



(40)

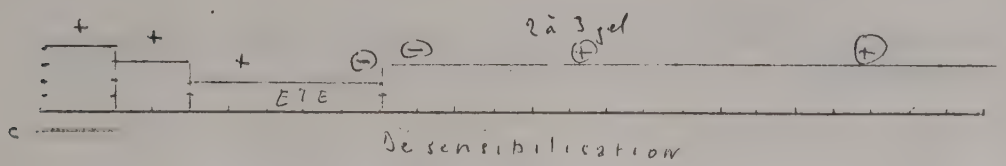


(41)

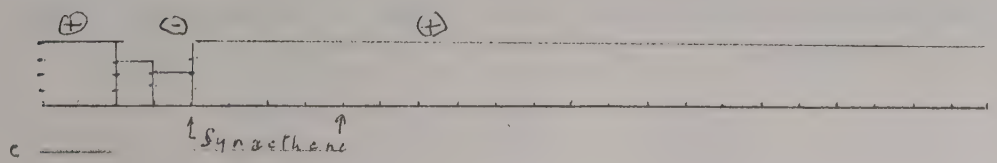


(42)

(43)

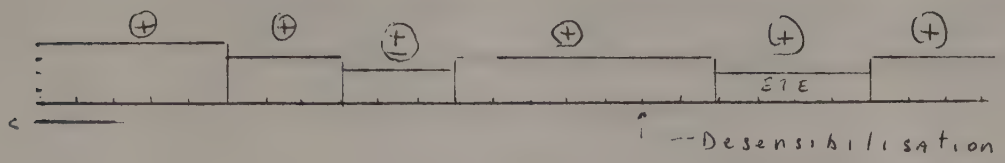


(44)

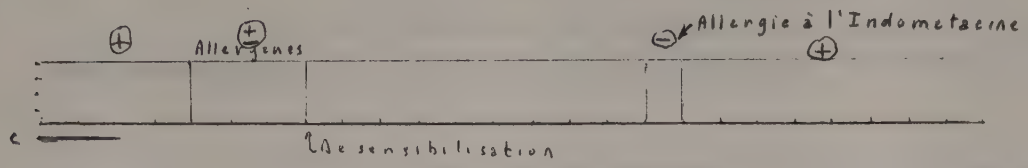


(45)

(46)

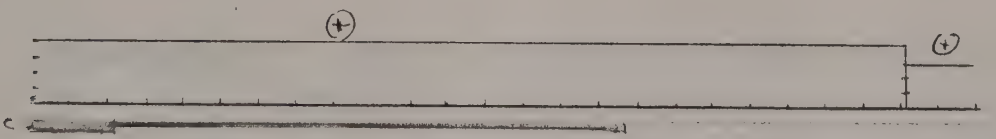


(47)

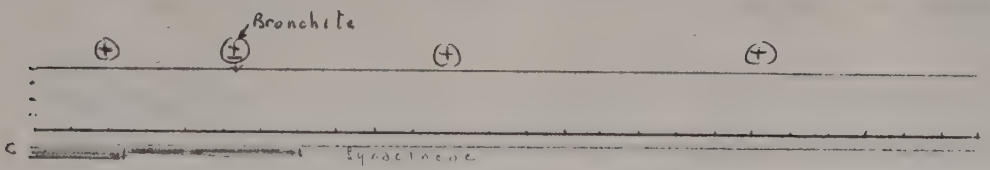


(48)

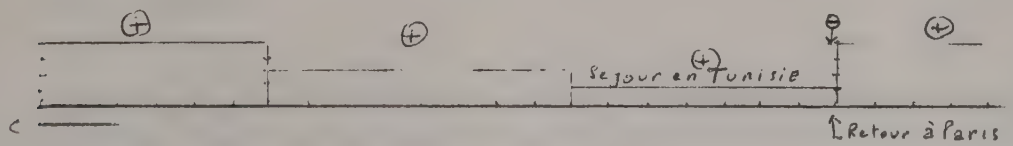
(49)



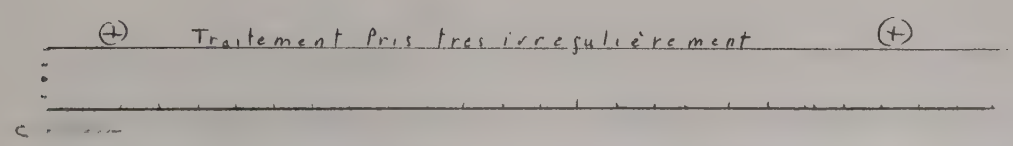
(50)



(51)



(52)



Etude de la réduction ou de la suppression des corticoïdes.

Au bout de 2 mois, parmi les 25 améliorations,

16 malades ont cessé toute corticothérapie

8 ont pu nettement diminuer les doses

1 a dû continuer à la même dose.

Parmi les 16 malades qui ont pris du Cromoglycate pendant 2 ans,

12 ont arrêté les corticoïdes en 2 mois au moins

4 avaient pu seulement les diminuer, sur ces 4 patients :

1 a pu cesser rapidement

1 n'a pu cesser qu'au bout de 2 ans

les 2 autres n'ont toujours pas pu arrêter les corticoïdes mais ont encore diminué les doses.

Si bien que sur les 16 malades à 2 ans de Cromoglycate, 2 seulement prennent des doses minimes de corticoïdes en continu.

En revanche, 3 patients qui avaient arrêté les corticoïdes durent en reprendre mais non en continu. Il s'agit des patients N° 37, 43 et 44.

Patient N° 37 : 1 mois de corticoïdes car rechute pour avoir mal suivi son traitement (avait ingéré les gélules au lieu de les inhaler) La 2ème année, petite gêne respiratoire au moment de ses règles, ce qui l'oblige à prendre de faibles doses de Célestène à ce moment.

Patient N° 43 : Petite gêne respiratoire avec recrudescence de la rhinite. Quelques injections de Kenacort-Retard ont précédé la mise en route d'une désensibilisation qui a permis l'arrêt définitif des corticoïdes.

Patient N° 44 : Quelques injections de synacthène après une légère rechute due à une baisse de posologie. N'en a plus besoin par la suite.

Au total, 12 patients sur les 16 suivis 2 ans, avaient pu arrêter les corticoïdes à 2 mois (soit 75 %). Au bout de 2 ans, 14 n'ont plus de corticoïdes,(soit 87,5 %). Quant aux 2 malades qui prennent toujours des corticoïdes, ils reçoivent des doses très faibles.

Traitements sur 2 ans	16	
DSCG seul	7	43,7 %
DSCG + Corticoïdes continus	2	25 %
DSCG + Corticoïdes discontinus	2	
DSCG + Désensibilisation	3	31,2 %
DSCG + Traitement classique	1	
DSCG + Traitement classique Rééducation respiratoire	1	

Associations Thérapeutiques chez les 16 Bons Résultats traités 2 ans. (Malades cortico-dépendants)

Réduction de posologie et tentative de suspension de traitement.

7 patients ont toléré une réduction de posologie à 3 gélules par jour (au moins).

- 5 ont pu être réalisées assez tot, entre 2 et 6 mois.

4 ont pu poursuivre à 3 gélules

1 a rechuté (il était même descendu à 1 gélule par jour pendant un séjour en Tunisie, mais il y a eu changement de climat)

- 2 réductions au bout de 15 mois.

Ce qui fait 6 patients actuellement à 3 gélules par jour, soit 37,5 %

Réductions passagères à 3 gélules : 3

2 à la belle saison

1 obtenue au bout de presque 2 ans, mais toujours sous corticoïdes et recul insuffisant.

Suspension de traitement :

1 seul patient a pu bénéficier de 2 suspensions passagères du traitement pendant 2 étés.

Tentatives à 3 gél/j	Succès	Echecs
16	6	10
	37,5%	

Tentatives de réduction de posologie à 3 gélules/jour.

(Malades cortico-dépendants)

Désensibilisation associée

3 Patients ont subi une désensibilisation associée au traitement par le Cromoglycate. Pou ces 3 patients, il existait une rhinite très gênante. Outre l'amélioration de la rhinite,

1 désensibilisation a permis une réduction de posologie à 2 ou 3 gélules par jour, bien supportée.

1 a permis de diminuer la posologie de 3 à 2 gélules l'été suivant, alors que l'été précédent, 2 gélules s'étaient avérées insuffisantes.

1 n'a pas permis de réduire la posologie mais le patient supporte mieux la saison des allergènes. La précédente saison, sous Cromoglycate seul, il avait été un peu gêné du point de vue pulmonaire.

Ainsi les 3 désensibilisations ont renforcé l'effet du Cromoglycate, soit en permettant la réduction de posologie, soit en permettant de mieux supporter la saison des allergènes.

III Tolérance.

Comme tout traitement prolongé, il faut apprécier la tolérance au produit utilisé, à court terme et à long terme.

Pour cette étude, nous avons réuni les deux séries de malades, cortico-dépendants et non cortico-dépendants.

Parmi les 34 malades des deux séries ayant reçu du Cromoglycate disodique pendant en moyenne 2 ans,

4 ont présenté des manifestations cliniques apparues avec la prise du médicament. Ces manifestations furent peu gênantes et ont disparu spontanément, malgré la poursuite du traitement, en quelques jours : 1 patient parmi les non cortico-dépendants et 3 parmi les cortico-dépendants.

N° 10 : plaques rouges prurigineuses
N° 42 : plaques urticcariennes
N° 45 : plaques rouges sur le visage et conjonctivite
N° 53 : difficultés mictionnelles passagères (Bilan urinaire normal)

Aucune de ces manifestations ne s'est reproduite et aucun des 30 autres patients n'a présenté le moindre signe d'intolérance au cours de tout le traitement.

A rapprocher, la patiente N° 19 qui a reçu du Cromoglycate pendant 12 mois (avant de l'arrêter pour grossesse) et a présenté une irritation de la gorge pendant les premiers jours.

Puisque toutes ces manifestations sont survenues durant les 2 premiers mois de traitement, nous pouvons les comparer aux intolérances survenues chez les patients qui n'ont pas eu d'amélioration par le Cromoglycate.

Si l'on réunit les cas douteux et les échecs pour les non cortico-dépendants, nous avons 10 patients; sur ces 10 patients, 2 intolérances : une conjonctivite et une aggravation de l'asthme (VEMS diminué par test au Cromoglycate)

Pour les cortico-dépendants : 17 patients, 9 intolérances :

3 manifestations cutanées, dont une aggravation d'un eczéma pré-existant

1 aggravation de la trachéite

5 aggravations de l'asthme

Toutes les aggravations sont cliniques donc subjectives.

Pour ces 5 aggravations, il a été fait un test du Cromoglycate (patients N° 69, 73, 74, 75 et 78).

Les raisons de ces aggravations sont encore obscures ; s'agit-il de l'effet contact de la poudre sur la muqueuse bronchique ?

Quant aux manifestations cutanées

- pour les cortico-dépendants : 1 sur 25 améliorations
  3 sur 17 échecs et douteux
- pour les non cortico-dépendants :
  1 sur 26 améliorations
  1 sur 10 échecs et douteux

la différence ne semble pas significative entre cortico-dépendants et non cortieo-dépendants.

De toutes manières, ces manifestations furent passagères et aucun patient n'en refit depuis.

Aucune autre manifestation d'intolérance n'est apparue au cours du traitement.

IV Rhinites.

Dans le cadre de leur maladie allergique, certains patients présentaient une Rhinite associée à leur asthme.

- chez les cortico-dépendants : 7 rhinites (toutes parmi les améliorations de l'asthme) ; aucune amélioration en cours du traitement par Cromoglycate. 3 de ces rhinites ont nécessité une désensibilisation qui s'est montrée efficace.

- chez les non cortico-dépendants : 15 rhinites dont 11 parmi les améliorations de l'asthme ; aucune amélioration par le DSCG inhalé. Il a été noté une amélioration tout à fait passagère de la rhinite chez un patient. Est-elle due au Cromoglycate ou bien était-elle simplement spontanée ?

C O N C L U S I O N

Pour cette étude, nous avons séparé les malades en 2 groupes :

- les non cortico-dépendants : c'est-à-dire ceux qui ne prenaient pas de corticoïdes (ou qui n'en prenaient que rarement et pour une durée limitée.
- les cortico-dépendants : qui ne peuvent se passer de corticoïdes sous peine de voir réapparaitre des crises d'asthme.

I) Malades non Cortico-Dépendants :

36 Malades dont 30 allergiques certains :

1° Efficacité

Après 2 mois de traitement à 4 gélules.

. Bons résultats : 26 soit 72,2 %

. Résultats douteux : 2 soit 5,5 %

. Echecs : 8 soit 22,2 %

Les 26 bons résultats étaient tous des allergiques certains, ce qui donne 86,6 % de bons résultats chez les allergiques.

Au cours des 2 ans :

. 3 patients sont perdus de vue

. 3 arrêts de traitements volontaires, dont 2 pour grossesse

. 2 rechutes, soit 7,6 %

18 patients ont poursuivi le Cromoglycate dont l'efficacité s'est maintenue, soit 50 %.

. Pour 12 d'entre eux, ce fut le seul traitement

. Pour 1, rééducation respiratoire assoicée

. Pour 5, désensibilisation associée

2° Désensibilisation associée

5 patients ont eu une désensibilisation associée.

. 2 virent l'effet du Cromoglycate renforcé

. 3 ne virent pas d'amélioration supplémentaire

3° Réduction de posologie

Réduction à 3 gélules par jour ou moins : sur les 18 patients :

. 17 (94,4%) ont supporté la réduction à 3 gélules toute l'année sans être gênés.

. 5 (27,7%) seulement ont supporté 2 gélules par jour plus de 6 mois.

4° Suspension de traitement

Les tentatives de suspension ne furent faites que l'été.

. 1er Eté 6 tentatives 4 succès : 66 %

. 2e Eté 3 tentatives 2 succès : 66 %

II) Malades Cortico-Dépendants :

42 Malades dont 32 allergiques certains.

1° Efficacité

Au bout de 2 mois de traitement :

. Bons résultats : 25 soit 59,5 %

. Cas douteux : 3 soit 7,1 %

. Echecs : 14 soit 33,4 %

Sur les bons résultats, 21 étaient allergiques certains, ce qui donne 65,6 % d'amélioration chez les allergiques.

Sur les 14 échecs, 8 seulement sont des allergiques.

Au cours des 2 ans :

. 1 patient est perdu de vue

. 1 arrêt de traitement à cause d'une tuberculose pulmonaire

. 7 rechutes, soit 28 %

. 16 malades ont poursuivi le Cromoglycate pendant 2 ans avec une efficacité maintenue, soit 38,1 %.

2° Réduction des Corticoïdes

Sur les 16 bons résultats ayant poursuivi le Cromoglycate pendant 2 ans,

. 2 seulement sont restés en corticothérapie continue, soit 12,5 %.

. 2 prennent des corticoïdes par périodes soit 12,5 %.

.12 n'ont plus de corticothérapie, soit 75 %

Ils avaient pu d'ailleurs supprimer leurs corticoïdes dans les 3 premiers mois de traitement.

3° Réduction de Posologie

. 6 patients : 37,5 % ont pu réduire la posologie à 3 gélules par jour et continuent à le faire

. à 2 gélules, les rechutes sont fréquentes.

Quant à la suspension de traitement, elle n'a été possible que chez un seul patient pendant les 2 étés.

4° Désensibilisation associée

3 patients en ont bénéficié.

Tous les 3 avaient une rhinite et pour les 3, en plus de son effet favorable sur la rhinite, elle a renforcé l'effet du Cromoglycate,

. soit en permettant de réduire la posologie

. soit en permettant au patient de mieux supporter la saison des allergènes.

III)Reprise du traitement après rechute :

Lorsqu'il y eut des rechutes pour interruption du traitement, ou trop forte réduction de posologie, la reprise du traitement a toujours été suivie du retour à l'efficacité totale du produit.

E N R E S U M E :

Si nous comparons maintenant les résultats des deux séries de malades, nous notons de meilleurs résultats chez les non cortico-dépendants à court terme et à long terme.

. Rechutes	7,6 %	contre	28 %
. Malades suivis au bout de 2 ans encore, par rapport au total	50 %	contre	38,1 %
. Réduction de posologie	94 %	contre	37,5 %

Si l'arrêt de la cortico-thérapie n'est pas obtenu durant les premiers mois de traitement, il y a peu de chances de l'obtenir ultérieurement.

Au bout de 2 ans, le Cromoglycate disodique garde sa valeur thérapeutique et reste parfaitement toléré. Dans bien des cas, la désensibilisation a renforcé l'efficacité du Cromoglycate, notamment en permettant de réduire la posologie.

Comme tout traitement au long cours, malgré l'absence de toxicité du produit, il est souhaitable de donner la dose minima efficace.

Si la désensibilisation était associée au Cromoglycate d'une manière presque systématique chez les allergiques, ne permettrait-elle pas de réduire plus souvent et d'une manière plus importante la posologie ? Une étude est en cours dans le Service.

Vu et permis d'imprimer

Le Président du Jury

André MEYER

Le Doyen de la Faculté

H. JEROME

Le Recteur de l'Académie

R. MALLET

B I B L I O G R A P H I E

Altounyan R.C.E. - Inhibition of experimental asthma by a new compound - disodium cromoglycate "Intal". (Abstract).Acta allerg.22,487,1967.

Altounyan R.E.C. - Changes in histamine and atropine responsiveness as a guide to diagnosis and evaluation of therapy in obstructive airways disease. In "Disodium cromoglycate in allergic airways disease"(J. PEPYS and A.W. Frankland, eds.). London, Butterworths, p.47,1970.

Altounyan R.E.C. and Howell J.B.L. - Treatment of asthma with disodium cromoglycate (FPL 670 "Intal"). Respiration, 26 (Suppl), 131, 1969.

Altounyan R.E.C., Orr T.S.C. and Cox J.S.G. - Biological and pharmacological basis of disodium cromoglycate therapy. (Abstract)Folia allergol., 17, 442, 1970.

Bedford S. and Kuzemko J.A. - Treatment of asthmatic children for six months with disodium cromoglycate. Clin. Paed., 9 (12), 719, 1970.

Blair A.M.J.N. and Clarke A.J. - Disodium cromoglycate a specific inhibitor of certain reagin (Type II) antibody-antigen reactions. In "Cellular and humoral mechanisms in anaphylaxis and allergy" (H.Z. Marat, ed.) Basel, Karger, p. 114, 1965.

Charpin J. et Gayrard P. - Cromoglycate de sodium. Etude générale et résultats des tests par inhalation dans l'asthme.(Abstract). Folia allergol., 17, 444, 1970.

Charpin J. et Gayrard P. et Orlando J.P. (Marseille). - Disodium cromoglycate (DSCG). Etudes fonctionnelles respiratoires. Presse Médicale, 79^{e} année, N° 12, pp. 521-523, 6 mars 1971.

Clarke P.S. - a) Effect of disodium cromoglycate on exacerbations of asthma produced by hyperventilation. Br. Med. J. 1, 317, 1971.

Clarke P.S. - b) The modification of emotional exacerbations of allergic asthma by disodium cromoglycate. In "Disodium cromoglycate - papers presented at the VIIth International Congress of Allergology Special Sectional Meetings, Florence, October 17th 1970"(C. Masala, ed.). Rome, CEPI, 1971, p. 45.

Cox J.S.G. - Disodium cromoglycate (FPL 670)("Intal"): a specific inhibitor of reaginic antibody-antigen mechanisms. Nature Lond., 216, 1328, 1967.

Cox J.S.G. - Disodium cromoglycate in exercice-induced asthma.(Correspondence) Br. Med. J., 3, 176, 1969.

Cox J.S.G. - Review of chemistry, pharmacology, toxicity, metabolism, specific side-effects, anti-allergic properties in vitro and in vivo of disodium cromoglycate in "Disodium cromoglycate in allergic airways disease" (J; PEPYS and A.W. Frankland, eds.) London, Butterworths, p. 13, 1970.

Cox J.S.G. and Altounyan R.E.C. - Nature and modes of action of disodium cromoglycate (Lomudal). Respiration, 27, (Suppl.), 292, 1970.

Cox J.S.G. and Altounyan R.E.C. - Some recents thoughts on mode of action of disodium cromoglycate.(Abstract). Isr.J.Med.Sci., 6, 747, 1970.

Cox J.S.G. , Bell J.H. and Hartley P.S. - Administration of disodium cromoglycate.(Correspondance). Br. Med. J., 2, 634, 1969.

Davies S.E. - Effect of single administration of disodium cromoglycate on exercise-induced asthma. In "Disodium cromoglycate in allergic airways disease"(J. PEPYS and A.W. Frankland, eds), London, Butterworths, p.55, 1970

Delaude A., Albarede J.L., Fardou N., Cazavet A. et Rolland B. - Intérêt du cromoglycate disodique dans le traitement de l'asthme bronchique. Rev. Med. Toulouse S-VII, pp. 1175-1180, 1971.

Engström I. - Disodium cromoglycate for children. Med. Trib. 10, 20, 1969.

Engström I. - Inhibition of the bronchial reaction induced by allergen inhalation in children with seasonal allergic rhinitis. Acta allerg., 26, 101, 1971.

Fine N.L. - Treatment of asthma.(Correspondence). New Engl. J. Med., 279, 1400 1968.

Franklin W., Farnham J., Lowell F.C. and Williams M. - Disodium cromoglycate in the long-term management of asthma (Abstract). Programme of 26th Ann. Meet. Am. Acad. Allergy, 1970, 79.

Goose J. and Blair A.M.J.N. - Passive cutaneous anaphylaxis in the rat, induced with two homologous reagin-like antibodies and its specific inhibition with disodium cromoglycate. Immunology, 16, 749, 1969.

Grant I.W.B. - Disodium cromoglycate in bronchial asthma.(Correspondence). Br. Med. J., 1, 842, 1969.

Hargreave F.E. - Effect of disodium cromoglycate on inhalation tests in man. In "Disodium cromoglycate in allergic airways disease"(J. Pepys and A.W. Frankland, eds.) London, Butterworths, 1970, p. 27.

Hargreave F.E., Mc Carthy D.S. and Pepys J. - Steroid "Pseudorhumatism" in asthma.(Correspondence). Br. Med. J.,1, 443, 1969.

Herxheimer H. - Sudden death in a young asthmatic.(Correspondence). Br. Med. J., 2, 246, 1969.

Herxheimer H. - Disodium cromoglycate in the prevention of induced asthma. Br. Med. J., 2, 220, 1969.

Howell J.B.L. and Altounyan R.E.C. - A double blind trial of disodium cromoglycate in the treatment of allergic bronchial asthma. Lancet, 2, 539, 1967.

Howell J.B.L. and Altounyan R.E.C. - Disodium cromoglycate in asthma. (Correspondence) Lancet, 2, 777, 1967.

Kennedy M.C.S. - Disodium cromoglycate in asthma. (Correspondence) Lancet, 2, 838, 1967.

Kennedy M.C.S. - Disodium cromoglycate in the control of asthma. Br. J. Dis. Chest, 63, 96, 1969.

Kennedy M.C.S. - Preliminary results of a double-blind crossover trial on the value of FPL 670 in the treatment of asthma (Abstract). Acta Allerg. 22, 487, 1967

Kennedy M.C.S. - Disodium cromoglycate in asthma.(Correspondence) Br. Med. J., 2, 511, 1969.

Kennedy M.C.S. - Long-term therapy and effect of disodium cromoglycate in adolescents and adults. In "Disodium cromoglycate in allergic airways disease"(J. Pepys and A.W. Frankland, eds.) London, Butterworths, 1970, p.121.

Lecomte J. - Sur quelques propriétés pharmacologiques du cromoglycate disodique chez le rat. Acta Allerg. 24, 226, 1969.

McCarthy O.R. - Weight gain as a sign of improvement in asthma.(Letter) Lancet, 2, 980, 1970.

Marcelle R. - Activité du DSCG sur la bronchomotricité de l'homme in vitro. Respiration, 27 (Suppl.), 639, 1970.

Meyer A., Donat N., Clauzel A.M. et Trinquet G. - Remarques sur les résultats cliniques et fonctionnels du cromoglycate diso ique chez les asthmatiques.Jour al Français de Méd. et Chirur. Thoracique, tome 25, N° 7, Novembre-Décembre 1971.

Meyer A., Donat. N., Clauzel A.M. - Le cromoglycate disodique dans le traitement de l'asthme bronchique de l'adulte. La Presse Médicale, 79^{e} année, N° 12, pp. 518-521, 6 mars 1971.

Minette A. - Effet protecteur du cromoglycate disodique dans l'asthme atopique. Revue Inst. Hyg. Mines, 24, 27, 1969.

Minette A. - Protective effect of inhalation of Intal in antigen challenge tests. In "Disodium cromoglycate allergic airways disease" (J. Pepys and A.W. Frankland, eds.) London, Butterworths, p. 45, 1970.

Molina Cl. - Place du cromoglycate disodique (DSCG) dans le traitement de l'asthme.Journées de Pneumologie (Entretiens de Bichat 1971).

Morrison Smith J. - Disodium cromoglycate in bronchial asthma. (Correspondenc Lancet, 2, 46, 1968.

Morrison Smith J. - Disodium cromoglycate in treatment of asthma. (Correspondence). Br. Med. J., 2, 574, 1969.

Morrison Smith J. and Devey G.F. - Clinical trial of disodium cromoglycate in treatment of asthma in children. Br. MEd. J., 2, 340, 1968.

Morrison Smith J. - Disodium cromoglycate in the treatment of asthma in children. In "Disodium cromoglycate - papers presented at the VIIth International Congress of Allergology Special Sectional Meetings, Florence, October 17th 1970".(C. Masala, ed.). Rome, CEPI, p. 109, 1971.

Morrison Smith J. and Mills P. - Disodium cromoglycate in pollen asthma. Acta allerg. 25, 365, 1970.

Orr T.S.C. and Charles G.H. - A fine structure study of the rat subcutaneous connective tissue mast cell in immediate-type anaphylactic reactions and the effect of cromoglycate . In "Disodium cromoglycate - papers presented at the VIIth International Congress of Allergology Special Sectional Meetings, Floren Octobre 17th 1970". (C. Masala, ed.) Rome, CEPI, p. 1, 1971.

Orr T.S.C. and Cox J.S.G. - Disodium cromoglycate, an inhibitor of mast cell degranulation and histamine release induced by phospholipase A. (Correspondenc Nature, Lond. 223, 197, 1969.

Orr T.S.C., Gwilliam J. and Cox J.S.G.- Studies on passive cutaneous anaphylaxis in the rat with disodium cromoglycate. I. Cutaneous reactions induced by an anti-DNP $7S_{y2}$ antibody. Immunology. 19, 469, 1970.

Orr T.S.C., Pollard M.C., Gwilliam J. and Cox J.S.G. - Mode of action of disodium cromoglycate, studies on immediate type hypersensitivity reactions using "Double sensitization" with two antigenically distinct rat reagins. Clin. Exp. Immun., 7, 745, 1970.

Pepys J. - Disodium cromoglycate (Intal). Prescribers J. 9, 54, 1969.

Pepys J. - Immunological mechanisms in asthma. In "Disodium cromoglycate in allergic airways disease" (Pepys and A.W. Frankland, eds). London, Butterworths, p. 5, 1970.

Pepys J. and Hargreave F.E. - Disodium cromoglycate and induced asthma. (Correspondence) Br. Med. J., 2, 382, 1969.

Pepys J., Hargreave F.E., Chan M. and McCarthy D.S. - Inhibitory effects of disodium cromoglycate on allergen-inhalation tests. Lancet, 2, 134, 1968.

Pepys J., Hargreave F.E., Longbottom J.L. and Faux J. - Allergic reactions of the lungs to enzymes of Bacillus subtilis. Lancet, 1, 1181, 1969.

P. Sadoul, M. Desmeules, H. Pirollet, C. Saraiva (Nancy). - Action du cromoglycate de sodium sur l'augmentation des résistances des voies aériennes provoquée par les allergènes chez les asthmatiques. Journal de Médecine.

Taylor G. and Shivalkar P.R. - The effect of disodium cromoglycate on nasal airways resistance following antigen challenge in sensitive subjects. In "Disodium cromoglycate - papers presented at the VIIth International Congress of Allergology Special Sectional Meetings, Florence, October 17th 1970". (C. Masala, ed.) Rome, CEPI, 1971, p. 13

R. Touraine, Bernard J.P. et Cornillon J. - Le cromoglycate de sodium dans le traitement de l'asthme. Lyon Médical (juin 1971)

Vallery-Radot C. - Le cromoglycate de sodium dans le traitement de l'asthme. Vie Médicale, 9, vand der Byl, W.J.F. Cromoglycate and allergie mars 1971, p. 1053-1055.

Verstraeten J.M. - L'emploi du cromoglycate de sodium dans la maladie asthmatique.(Lomudal). Lille Méd., 15, 783, 1970.

Vialatte J. and Delayeun H. - Le cromoglycate de sodium dans le traitement de l'allergie respiratoire de l'enfant. In " Disodium cromoglycate - papers presented at the VIIth International Congress of Allergology Special Sectional Meetings, Florence, October 17th 1970". (C. Masala, ed.) Rome CEPI, p. 125, 1971.

TABLE DES MATIERES

Pages

- Introduction 8

- Rappels sur le Cromoglycate de Sodium
  Pharmacologie 9
  Toxicité 10
  Mode d'Action 11

- Quelques Etudes Cliniques à l'Etranger et en France 14

- Protocole 19

- Tableau des Observations Résumées et Discussion
  Malades Non Cortico-Dépendants 24
  Malades Cortico-Dépendants 35

- Conclusions 48

- Bibliographie 52

- Introduction 6
- Rappels sur le Chromglycate de Sodium 9
Pharmacologie 9
Toxicité 10
Mode d'Action 11
- Quelques Notes Cliniques à l'Etranger et 13
en France 13
- Posologie 14
- Tableau des Observations Réunies et Discussion 15
Malades Non Cortico-Dépendants 15
Malades Cortico-Dépendants 22
- Conclusions 28
- Bibliographie 32